

Е.И. Погорелова, Т.Л. Настаушева, А.В. Почивалов, М.В. Буданова

НЕОПТЕРИН В КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКЕ ДИНАМИКИ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ

Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж, РФ



Цель исследования состояла в изучении динамики воспалительного процесса у детей с острыми респираторными вирусными инфекциями (ОРВИ) с использованием как традиционных клинических признаков, так и нового маркера системного воспаления – концентрации неоптерина в моче, на фоне приема противовоспалительного препарата – фенспирида (Эреспал). Установлено, что использование препарата Эреспал с первого дня ОРВИ у детей значительно сокращает длительность, интенсивность симптомов воспаления и объем необходимой терапии. Концентрация неоптерина в моче у всех детей в начале заболевания превышала норму почти в 2 раза. На фоне приема фенспирида уровень неоптерина снижался на 30%, но был достоверно выше границы нормы.

Ключевые слова: острые респираторные вирусные инфекции, дети, фенспирид, Эреспал, неоптерин.

Цит.: Е.И. Погорелова, Т.Л. Настаушева, А.В. Почивалов, М.В. Буданова. Неоптерин в комплексной оценке динамики воспаления при острых респираторных вирусных инфекциях у детей. *Педиатрия*. 2018; 97 (6): 31–35.

E.I. Pogorelova, T.L. Nastausheva, A.V. Pochivalov, M.V. Budanova

NEOPTERIN IN A COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF INFLAMMATION DYNAMICS IN ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTIONS IN CHILDREN

Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko, Voronezh, Russia

Objective of the research – to study inflammatory process dynamics in children with ARVI using both traditional clinical symptoms and a new marker of systemic inflammation – neopterin concentration in the urine, during taking anti-inflammatory drug fenspiride (Erespal). The study revealed that use of Erespal from the first day of ARVI in children significantly reduces the duration, intensity of symptoms of inflammation and the amount of therapy. Neopterin concentration in the urine in all children at the disease onset was twice higher than the norm. While receiving fenspiride, neopterin level decreased by 30%, but was significantly higher than the normal range.

Keywords: acute respiratory viral infections, children, fenspirid, Erespal, neopterin.

Quote: E.I. Pogorelova, T.L. Nastausheva, A.V. Pochivalov, M.V. Budanova. Neopterin in a comprehensive assessment of inflammation dynamics in acute respiratory viral infections in children. *Pediatrics*. 2018; 97 (6): 31–35.

Контактная информация:

Погорелова Елена Ивановна – к.м.н., доц. каф. госпитальной и поликлинической педиатрии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ
Адрес: Россия, 394024, г. Воронеж, пер. Здоровья, 16
Тел.: (473) 265-65-62, E-mail: detbol-vgma@mail.ru
Статья поступила 3.09.18, принята к печати 14.11.18.

Contact Information:

Pogorelova Elena Ivanovna – Ph.D., associate prof. of Hospital and Polyclinic Pediatrics, Voronezh State Medical University n.a. N.N. Burdenko
Address: Russia, 394024, Voronezh, per. Zdorovya, 16
Tel.: (473) 265-65-62, E-mail: detbol-vgma@mail.ru
Received on Sep. 3, 2018, submitted for publication on Nov. 14, 2018.

Выраженность воспалительных реакций при острых респираторных вирусных инфекциях (ОРВИ) является приоритетным критерием, позволяющим объективизировать динамику клинической картины и характер течения заболевания, а также учитывать его при проведении дифференциальной диагностики. Для уточнения активности воспаления вирусной этиологии может быть использован новый биохимический маркер – неоптерин [1–5]. Неоптерин является стабильной формой метаболита, образующегося в активированных макрофагах, моноцитах и дендритных клетках. Основным индуктором его синтеза выступает интерферон γ (IFN γ). Установлена положительная корреляция между уровнем неоптерина и фактором некроза опухоли (TNF), а также синтезом активных форм кислорода в иммунных клетках человека [3, 6]. Это позволяет использовать концентрацию неоптерина в качестве дополнительного критерия при оценке интерферонового статуса, клеточного иммунитета и оксидативного стресса при воспалении [1, 4, 7, 8].

Неоптерин, как маркер вирусного воспаления, изучался в ряде клинических исследований как у взрослых пациентов, так и в педиатрической практике. Высокие концентрации неоптерина в крови были отмечены в первый день заболевания или предшествовали появлению клинических симптомов при цитомегаловирусной инфекции, поражении вирусами гриппа, краснухи, Эпштейна–Барра, вирусных гепатитах и кишечных инфекциях, инфекции, вызванной парвовирусом В-19, нейроинфекциях, тяжелом остром респираторном синдроме (SARS) [1, 3, 5, 8]. Поражение нижних дыхательных путей респираторно-синцитиальным вирусом у детей сопровождалось высоким уровнем неоптерина, не коррелирующим с концентрацией традиционных маркеров воспаления – С-реактивного белка и числом лейкоцитов. У этих больных концентрация неоптерина сыворотки крови устойчиво коррелировала с продолжительностью лихорадочного периода и динамикой клинической картины. Аналогичной связи между концентрацией С-реактивного белка и продолжительностью лихорадочного периода выявлено не было [4].

При исследовании 60 пациентов в возрасте 18–75 лет с ОРВИ были отмечены высокий уровень концентрации неоптерина в сыворотке крови в первые 5 дней заболевания и снижение его в периоде реконвалесценции. В работе не установлены достоверные изменения концентрации неоптерина в моче [2].

Наиболее изучена динамика концентраций неоптерина при ВИЧ-инфекции. Высокий уровень сывороточного неоптерина определялся у ВИЧ-инфицированных уже в периоде «серологического окна», когда специфические антитела и клинические проявления отсутствуют [1, 5, 9]. Со стадии первичных проявлений уровень неоптерина как в крови, так и в моче стойко коррелировал с вирусной нагрузкой у пациентов с ВИЧ-инфекцией [10]. Установлена соотносимая

диагностическая информативность определения уровней неоптерина в сыворотке крови и моче при данной патологии [5, 11].

Проведенные исследования показали, что уровень неоптерина может быть фактором, позволяющим провести раннюю оценку степени тяжести вирусных заболеваний, оценить их прогноз, выраженность воспалительных реакций, получить дополнительную информацию о состоянии иммунных процессов и эффективности терапии [2, 4, 5]. Для более точной интерпретации результатов исследования уровня неоптерина необходимо учитывать данные о возможном влиянии на его концентрацию системных глюкокортикоидов, курения, индекса массы тела [5, 7].

Учитывая клиническую информативность определения неоптерина в моче, неинвазивность метода и относительную простоту его выполнения, этот метод нами был включен в комплексную оценку динамики воспаления при ОРВИ у детей.

В качестве противовоспалительного препарата был выбран фенспирид (Эреспал) как средство с высокой эффективностью и безопасностью, доказанной в более 100 клинических исследованиях [12, 13]. Фенспирид оказывает комплексное противовоспалительное действие – уменьшает образование простагландинов и лейкотриенов, а также уровень цитокинов (прежде всего TNF), проявляет антагонизм к H_1 -гистаминовым рецепторам и α_1 -адренорецепторам, что приводит к уменьшению отека слизистой оболочки и других проявлений воспаления респираторного эпителия, уменьшению вязкости слизи и улучшению мукоцилиарного клиренса. Учитывая положительную корреляцию между TNF и концентрацией неоптерина, уровень последнего можно рассматривать как маркер эффективности действия Эреспала на биохимическом уровне [7].

Целью нашего исследования явилось изучение динамики воспалительного процесса у детей с ОРВИ с использованием как традиционных клинических признаков (симптомы интоксикации, катарального синдрома), так и нового маркера системного воспаления – концентрации неоптерина в моче, на фоне приема противовоспалительного препарата – фенспирида (Эреспал).

Материалы и методы исследования

В рандомизированном открытом сравнительном контролируемом клиническом исследовании принимали участие дети 4–7 лет с диагнозом ОРВИ (острый назофарингит), получавшие амбулаторное лечение в детских поликлиниках г. Воронежа (февраль–март 2018 г.). Критерии включения: установленный диагноз ОРВИ (острый назофарингит), длительность заболевания – первые–вторые сутки, температурная реакция (37,5–38,5 °C), умеренно выраженные симптомы интоксикации и катаральные признаки, письменное согласие родителей на участие их детей в наблюдении. Критерии

исключения: тяжелый интоксикационный синдром или осложнения настоящего заболевания, наличие сопутствующих хронических заболеваний или рецидивирующих респираторных инфекций (более 6 эпизодов в течение 1 года) в анамнезе, применение противовирусных, иммуномодулирующих средств в течение 6 месяцев до и с момента начала заболевания, глюкокортикоидов и антибиотиков в течение последнего месяца, индекс массы тела (ИМТ) выше линии – 1 z-значения и ниже – 2 z-значения, курение, в т.ч. пассивное.

Пациенты были распределены на две группы: 1-я (основная) – 24 ребенка, средний возраст $5,9 \pm 0,87$ лет и 2-я (контрольная) – 22 человека, средний возраст $5,7 \pm 0,9$ лет. Больные обеих групп получали лечение, включающее элиминационную терапию солевыми растворами (орошение слизистой оболочки носовой полости и глотки), орошение зева аэрозолем раствора гексэтина, адекватный питьевой режим, при необходимости – назальные деконгестанты, ибупрофен в качестве жаропонижающего средства [14, 15]. Пациенты 1-й группы в качестве противовоспалительного средства дополнительно принимали сироп фенспирида (Эреспал) в суточной дозе 4 мг/кг массы тела, разделенной на 3 приема.

Обследование включало анализ анамнестических данных, жалоб, физикальное обследование, определение уровня неоптерина мочи. Для оценки динамики воспаления были выделены следующие клинические признаки – симптомы интоксикации (сонливость, снижение аппетита, вялость, утомляемость, температурная реакция), затрудненное носовое дыхание, насморк, кашель, боль в горле. Выраженность каждого признака оценивали в баллах (от 0 до 3): 0 – отсутствие признака, 3 – максимальная степень выраженности. Наибольшая возможная сумма баллов при комплексной оценке симптомов в день исследования составляла 15. Интегральную оценку выраженности клинических признаков у пациентов проводили по среднему значению суммарного показателя балльной шкалы симптомов ОРВИ. Динамику клинических проявлений и объем требуемой терапии учитывали ежедневно на протяжении первых 5 дней заболевания. В 1-й и 5-й дни исследования было проведено определение концентрации неоптерина в моче.

Неоптерин в моче определяли иммуноферментным анализом (набор для количественного определения неоптерина *in vitro* в сыворотке, плазме и моче человека, IBL International GmbH, Германия). Нормальные значения концентрации неоптерина в моче для детей 4–7 лет были использованы рекомендуемые инструкцией «Neopterin Biochemistry-Methods-Clinical Application» – 226–405 мкмоль/моль креатинина вне зависимости от пола [16].

Статистический анализ результатов исследования осуществлялся с помощью программного пакета «STATISTICA» 6.0 (StatSoft Inc.) и пакета анализа Microsoft Excel, 2010. В работе результаты представлены как среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD) – $M \pm SD$. Распределение больных на группы проводили методом простой рандомизации с

учетом возраста, индекса массы тела, половой принадлежности. Сформированные группы по вышеуказанным критериям статистически значимо не отличались. Различия считали достоверно значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Симптомы ОРВИ у пациентов обеих групп имели схожую клиническую картину: острое начало заболевания, в первый день обследования у детей основной группы среднее значение температуры тела составляло $37,9 \pm 0,3$ °C (в контрольной группе – $37,8 \pm 0,3$ °C, $p > 0,05$). Симптомы интоксикации были выражены умеренно, оценка по балльной шкале составляла $1,8 \pm 0,4$ балла у детей 1-й группы ($p > 0,05$). Жалобы на затрудненное носовое дыхание присутствовали у большинства пациентов и имели средний показатель шкалы оценки интенсивности симптомов в основной группе $1,9 \pm 1,1$ балла ($p > 0,05$). Выделения из носа отмечались преимущественно слизистого характера умеренной интенсивности (рис. 1). Почти все пациенты предъявляли жалобы на непродуктивный навязчивый кашель и боль в горле (рис. 2).

При осмотре ротоглотки у всех пациентов были выявлены отечность и гиперемия небных миндалин, дужек, задней стенки глотки,

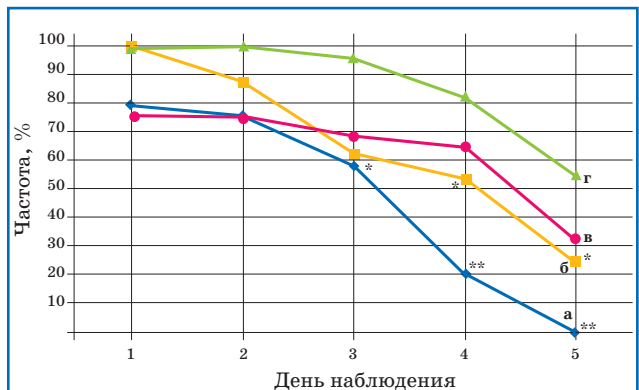


Рис. 1. Динамика насморка и заложенности носа на фоне ОРВИ у пациентов основной и контрольной групп.

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$; а – заложенность носа 1-я группа, б – насморк 1-я группа, в – заложенность носа 2-я группа, г – насморк 2-я группа.

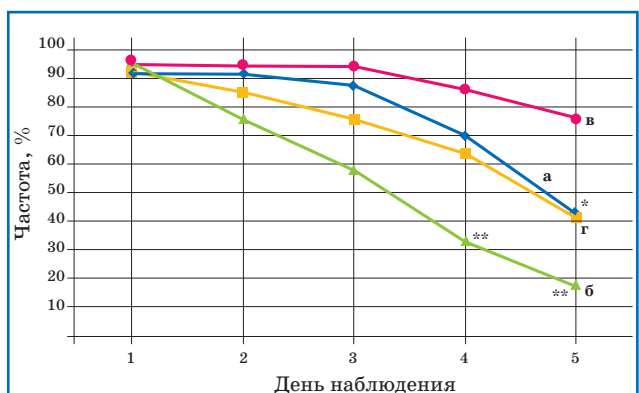


Рис. 2. Динамика кашля и боли в горле на фоне ОРВИ у пациентов основной и контрольной групп.

* $p < 0,02$, ** $p < 0,05$; а – кашель 1-я группа, б – боль в горле 1-я группа, в – кашель 2-я группа, г – боль в горле 2-я группа.

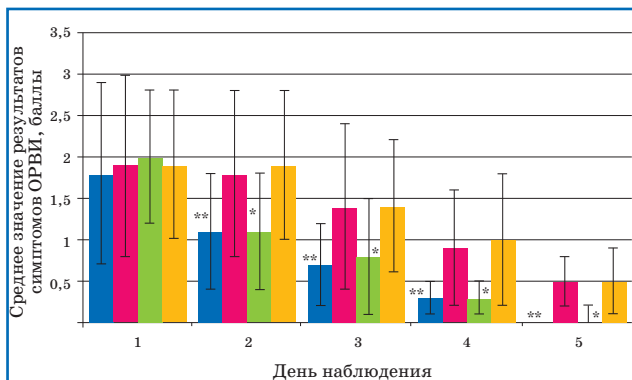


Рис. 3. Динамика балльной оценки интенсивности заложенности носа и боли в горле на фоне ОРВИ у пациентов основной и контрольной групп.

* $p < 0,02$, ** $p < 0,01$; ■ – заложенность носа 1-я группа, ■ – заложенность носа 2-я группа, ■ – боль в горле 1-я группа, ■ – боль в горле 2-я группа.

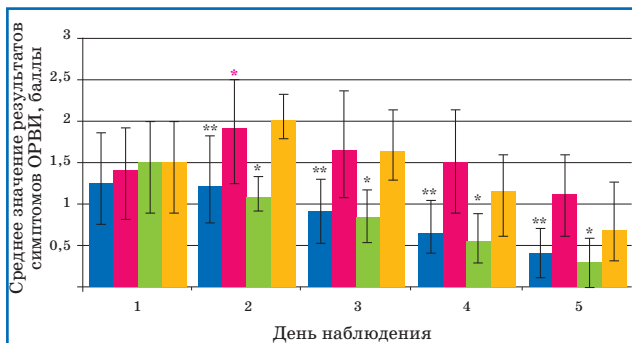


Рис. 4. Динамика балльной оценки интенсивности кашля и насморка на фоне ОРВИ у пациентов основной и контрольной групп.

* $p < 0,02$, ** $p < 0,01$ относительно результата соответствующего дня контрольной группы; * $p = 0,01$ относительно результата 1-го дня 2-й группы. ■ – кашель 1-я группа, ■ – кашель 2-я группа, ■ – насморк 1-я группа, ■ – насморк 2-я группа.

на которой у большинства больных отмечались выраженная зернистость и наличие слизи в умеренном количестве.

Анализ динамического наблюдения показал, что положительная динамика клинической картины имела место в обеих группах наблюдения. В 1-й группе пациентов эти изменения были более выражены: уже на 2-й день лечения достоверно уменьшилась интенсивность симптомов интоксикации (с $1,8 \pm 0,3$ ($p > 0,05$) до $1,3 \pm 0,3$ балла ($p = 0,03$)), и на 4-й день терапии отмечались непостоянные единичные ее признаки только у $1/4$ части детей. Температурная реакция имела тенденцию к снижению, нормальные значения были зарегистрированы у 20 больных 1-й группы на 4-й день ($p = 0,01$). В контрольной группе на 2-й день был зарегистрирован дальнейший подъем температуры тела у $1/3$ пациентов с тенденцией к ее снижению с 3-го дня наблюдения. Достоверные отличия в значениях температуры тела исчезли с 5-го дня терапии. Регрессия таких симптомов, как боль в горле, заложенность носа, насморк, кашель имела место в основной группе тоже со 2-го дня лечения. Максимальная динамика была отмечена в балльной оценке нарушения носового дыхания,

выделений из носа, боли в горле (рис. 3 и 4). При этом с 3-го дня лечения достоверно увеличилось число детей, у которых прекратился насморк, а с 4-го дня – заложенность носа и боль в горле (рис. 1 и 2). При объективном осмотре у этих пациентов купировалась отечность и значительно уменьшилась гиперемия слизистой оболочки небных миндалин, дужек и задней стенки глотки. Несколько медленнее менялись характеристики кашля, который присутствовал на 5-й день у 10 пациентов основной группы ($p = 0,01$), но стал редким продуктивным со средним значением $0,4 \pm 0,3$ балла ($p > 0,01$). В последний день наблюдения в основной группе имели место следующие симптомы: незначительные серозные выделения из носа при восстановленном носовом дыхании – у 6 детей, слабая непостоянная боль в горле – у 4 пациентов, небольшое снижение аппетита – у 2 больных.

Интегральная оценка выраженности клинических признаков у пациентов показала, что положительная динамика среднего значения суммарного показателя балльной шкалы симптомов ОРВИ у детей 1-й группы была более выраженной: уже со 2-го дня терапии отмечалось снижение суммы баллов, и на 5-й день этот показатель отличался от соответствующего значения контрольной группы более, чем в 4 раза (табл. 1).

Уменьшение суммарного балла интенсивности клинических симптомов в 1-й группе имело связь с противовоспалительным действием препарата Эреспал с вероятностью 99,9992% (коэффициент детерминации (R-squared) = 21,6%).

Положительная динамика клинических проявлений ОРВИ у детей основной группы позво-

Таблица 1

Динамика суммарного значения балльной шкалы симптомов ОРВИ у детей

День	1-я группа, баллы	2-я группа, баллы	p
1	$8,7 \pm 2,9$	$8,5 \pm 2,8$	0,84
2	$5,8 \pm 1,9$	$9,3 \pm 2,3$	0,0003
3	$4,2 \pm 1,8$	$7,8 \pm 2,5$	0,0007
4	$2,2 \pm 1,4$	$5,4 \pm 2,3$	0,0002
5	$0,8 \pm 0,7$	$3,4 \pm 2,1$	0,0002

Таблица 2

Динамика концентрации неоптерина в моче у детей с ОРВИ

Группа	Концентрация неоптерина в моче, мкмоль/моль креатинина	
	1-й день заболевания	5-й день заболевания
Основная, n=24	$826,8 \pm 170,5$ $p = 0,46$	$604,7 \pm 102,5$ $p < 0,01$; $P < 0,01$
Контрольная, n=22	$786,9 \pm 180,8$	$760,8 \pm 135,6$ $P = 0,12$

p – относительно результата контрольной группы соответствующего дня; P – относительно результата соответствующей группы в 1-й день; n – число пациентов в группе.

лила отменить назначенные ранее препараты: на 2-й день $1/2$ пациентам – назальные деконгестанты ($p > 0,01$), на 4-й день $2/3$ больным – орошение зева антисептиком ($p > 0,01$). Жаропонижающие средства использовались в этой группе только в первый день заболевания, во 2-й группе $1/3$ пациентов продолжала прием ибупрофена на 3-й день наблюдения. В контрольной группе почти $1/2$ детей продолжали использовать деконгестанты и орошение зева раствором гексэтидина на 4–5-й день терапии, 3 пациентам на 5-й день терапии был назначен назальный спрей раствора антибиотика.

Анализ результатов исследования уровня неоптерина в моче у детей показал, что среднее значение этого маркера превышало норму почти в 2 раза и в 1-й день болезни статистически достоверно не отличалось в 1-й и 2-й группах (табл. 2).


Повторное определение концентрации неоптерина на 5-й день лечения выявило его снижение в основной группе почти на 30%, но его уровень продолжал оставаться достоверно выше референтной границы нормы, что косвенно свидетельствовало об устранении чрезмерной продукции TNF, оптимизации цитокинового профиля и создании условий для эффективного противовирусного иммунитета. Имела место положительная корреляция между концентрацией неоптерина при повторном исследовании и средним значением

суммарного показателя балльной шкалы симптомов ОРВИ у детей 1-й группы ($r=0,39$, $p=0,026$), что подтверждает возможность использования этого биохимического маркера как дополнительного непрямого критерия динамики воспалительного процесса при лечении ОРВИ.

Заключение

Результаты проведенного исследования показали, что использование препарата Эреспал в качестве противовоспалительного средства с первого дня ОРВИ у детей значительно сокращает длительность, интенсивность симптомов воспаления и объем необходимой терапии. Достоверное влияние фенспирида на динамику клинической картины у больных основной группы и концентрация неоптерина, коррелирующая с интенсивностью симптомов у этих пациентов, свидетельствуют об уменьшении воспалительных реакций при сохраненном эффективном противовирусном иммунитете.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Pogorelova E.I.  0000-0002-0195-5533

Nastausheva T.L.  0000-0001-6096-1784

Pochivalov A.V.  0000-0001-9444-0258

Budanova M.V.  0000-0002-1188-2163

Литература

1. Гладких Р.А., Молочный В.П., Полеско И.В. Неоптерин как современный маркер воспаления. *Детские инфекции*. 2016; 2: 19–23.

2. Кутателадзе М.М., Дудина К.Р., Знойко О.О., Шутько С.А., Филина Л.Д., Кравченко Н.М., Ющук Н.Д. Динамика уровней неоптерина в крови и моче у больных ОРВИ различной этиологии. *Лечащий врач*. 2016; 2: 84–88.

3. Гладких Р.А., Молочный В.П., Малиновская В.В., Полеско И.В. Неоптерин: новый иммунологический маркер вирусных инфекций (обзор). *Лечащий врач*. 2016; 11: 38–42.

4. Дудина К.Р., Кутателадзе М.М., Знойко О.О., Бокова Н.О., Шутько С.А., Филина Л.Д., Огарев В.В., Ющук Н.Д. Клиническая значимость маркеров острого воспаления при инфекционной патологии. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95 (6): 909–915.

5. Дудина К.Р., Кутателадзе М.М., Знойко О.О., Бокова Н.О., Шутько С.А., Козина А.Н., Огарев В.В., Ющук Н.Д. Неоптерин – потенциальный диагностический и прогностический маркер при инфекционных заболеваниях. *Казанский медицинский журнал*. 2014; 95 (6): 938–943.

6. Shady MM, Fathy HA, Ali A, Youness ER, Fathy GA. Association of neopterin as a marker of immune system activation and juvenile rheumatoid arthritis activity. *J. Pediatr. (Rio J.)*. 2015; 91 (4): 352–357.

7. Свиридов Е.А., Телегина Т.А. Неоптерин и его восстановленные формы: биологическая роль и участие в клеточном иммунитете. *Успехи биологической химии*. 2005; 45: 355–390.

8. Steven P. Gieseg, Gregory Baxter-Parker, Angus Lindsay. Neopterin, Inflammation, and Oxidative Stress: What Could We Be Missing? *Antioxidants*. 2018; 80 (7): 80. doi: 10.3390/antiox7070080

9. Nyamweya S, Townend J, Zaman A, Steele SJ, Jeffries D, Rowland-Jones S, Whittle H, Flanagan KL, Jaye A. Are Plasma Biomarkers of Immune Activation Predictive of HIV

Progression: A Longitudinal Comparison and Analyses in HIV-1 and HIV-2 Infections? *PLOS One*. 2012; 7 (9): e44411. doi: 10.1371/journal.pone.0044411.

10. Wirleitner B, Schroecksnadel K, Winkler C, Fuchs D. Neopterin in HIV-1 infection. *Molecular Immunology*. 2005; 42: 183–194.

11. Richardson K, Weinberg A. Dynamics of regulatory T-cells during pregnancy: effect of HIV infection and correlations with other immune parameters. *PLOS One*. 2011; 6 (11): e28172. doi: 10.1371/journal.pone.0028172.

12. Локшина Э.Э., О.В. Зайцева О.В. Современные возможности противовоспалительной терапии у детей с острыми респираторными заболеваниями. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2017; 62 (1): 127–133.

13. Genne H.A. Применение Эреспала (фенспирида) при острых респираторных заболеваниях у детей: эффективность и безопасность (результаты исследования по программе «ЭЛЬФ»). *Вопросы современной педиатрии*. 2005; 4 (2): 53–58.

14. Рязанцев С.В. Принципы этиопатогенетической терапии острых фарингитов: методические рекомендации. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. СПб., 2014: 32. Режим доступа: <http://www.nmaoru.org/documents.html>

15. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ) у детей: клинические рекомендации. А.А. Баранов, Ю.В. Лобзин, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко, А.Н. Усков, Т.В. Куличенко, М.Д. Бакрадзе, Е.А. Вишнева, Л.Р. Селимзянова, А.С. Полякова, И.В. Артемова, ред. М.: Союз педиатров России, 2018.

16. Neopterin ELISA (RE59321). Enzyme immunoassay for the quantitative determination of neopterin in human serum, plasma and urine: instructions for Use. IBL INTERNATIONAL GMBH, Flughafenstr. 52A, 22335 Hamburg, Germany, Symbols Version 4.5/2015-12-07.